ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
Année 1948 Numéro 11

L'ASSOCIATION Vitamine B_1 - Hexaméthylène-Tétramine dans le traitement des formes nerveuses de la MALADIE DE CARRÉ

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie
de TOULOUSE, en janvier 1948

PAR
Pierre GOUAMIER
né à Agen, le 2 mai 1923

JURY DE THÈSE :

M. MÉRIEL, Professeur à la Faculté de Médecine, Président
M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire, assesseur
M. BRIZARD, Professeur à l'Ecole Vétérinaire, assesseur

1948
IMPRIMERIE LABORDE — BOULEVARD DE LA RÉPUBLIQUE, AGEN.

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Personnel Enseignant

Directeurs honoraires. . . . . CUILLE. MARTIN.
Professeur honoraire. . . . . LECLAINCHE
Directeur. . . . . PONS.

Professeurs

Chimie et Pharmacie. . . . . N...
Anatomie. . . . . FLORENTIN.
Physiologie. . . . . N...
Anatomie Pathologique et Inspection des viandes. . . . . LOMBARD.
Parasitologie. . . . . BRIZARD.
Médecine. . . . . DARRASPEN.
Chirurgie. . . . . LASSERRE.
Pathologie du Bétail. . . . . BERTHELON.
Maladies Microbiennes . . . . . N...
Zootechnie. . . . . PONS.

Agrégés

Anatomie. . . . . BENOIT.
Médecine. . . . . FLORIO.
Zootechnie. . . . . LADRAT.
Chirurgie. . . . . PUGET.

Chefs de travaux

Chimie et Pharmacie. . . . . GODFRAIN.
Pathologie du Bétail. . . . . TOURNUT.

Assistants

Parasitologie. . . . . CHEYROUX.

Cours complémentaire

Pisciculture et maladies des poissons. . . . . SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats. (Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

L'association Vitamine B_1 - Hexaméthylène-Tétramine dans le traitement des formes nerveuses de la maladie de Carré

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE
Année 1948 Numéro 11

L'ASSOCIATION
Vitamine B_1 - Hexaméthylène-Tétramine
dans le traitement des formes nerveuses
de la
MALADIE DE CARRÉ

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement
devant la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie
de TOULOUSE, en janvier 1948

PAR
Pierre GOUAMIER
né à Agen, le 2 mai 1923

JURY DE THÈSE :

M. MÉRIEL, Professeur à la Faculté de Médecine, Président
M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire, assesseur
M. BRIZARD, Professeur à l'Ecole Vétérinaire, assesseur

1948
IMPRIMERIE LABORDE — BOULEVARD DE LA RÉPUBLIQUE, AGEN.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE

A MA MERE

A MA SŒUR

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professseur MERIEL,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur DARRASPEN,
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a donné l'idée de cette thèse, témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur BRIZARD,

Hommage respectueux.

Introduction

De nombreux travaux ont marqué, depuis la grande étude de Carré, le domaine de la maladie du jeune âge des chiens (M. J. A.). Procédant d'un esprit surtout clinique, certains précisent les symptômes, d'autres au contraire, d'allure plus rigoureuse, plus scientifique cherchent à faire progresser notre connaissance intime ; aux mémoires cliniques, aux travaux de laboratoire, se sont ajoutées de riches acquisitions dans le domaine thérapeutique.

C'est une histoire complète du traitement de la maladie de Carré qu'il faudrait faire si l'on voulait passer en revue toutes les médications proposées. Et si, on est plus heureusement armé contre les formes catarrhales (cutanée, digestive, pulmonaire), dans les formes nerveuses, notre pauvreté est manifeste. Les localisations nerveuses, qui constituent à elles seules un important chapitre de la pathologie nerveuse du chien, posent au vétérinaire, par leur fréquence, la brusquerie de leur apparition, la gravité de leurs séquelles, souvent la fatalité de leur pronostic, un problème essentiel de thérapeutique.

La vitaminothérapie est une de ces dernières notes qui est venue s'ajouter à la gamme de notre thérapeutique.

Employée depuis quelques années à la clinique médicale de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse, la vitamine B1 en association avec l'uroformine, s'avère être une des meilleures médications actuelles. Problème délicat que celui de préciser les données d'un tel traitement ; malgré cela, nous avons pensé qu'une mise au point de cette intéressante question pourrait être utile. Nous avons cru devoir la tenter ici.

Nous avons divisé notre étude en deux parties :

— la première est consacrée à des considérations étiologiques, symptomatologiques et anatomo-pathologiques sur les formes nerveuses de la maladie de Carré ;

— dans un deuxième point, nous envisagerons l'étude de la Vitamine B1 et de l'uroformine, et leurs applications thérapeutiques dans la M. J. A.

Pour achever cette timide ébauche, nous ferons part des résultats obtenus à la suite des observations recueillies et nous conclurons de ces résultats

PREMIERE PARTIE

Quelques considérations sur la maladie de Carré

Encore appelée maladie des chiens, maladie du jeune âge, la Maladie de Carré est une maladie infectieuse aiguë, contagieuse, virulente et inoculable, spéciale aux carnivores, qui se traduit par de l'hyperthermie, une éruption cutanée, des accidents inflammatoires portant sur les muqueuses et divers parenchymes et par l'atteinte fréquente des centres nerveux.

EPIDEMIOLOGIE

La maladie des chiens existe dans le monde entier. Elle sévit partout en permanence et avec une extraordinaire fréquence sous la forme enzootique ou épizootique. Elle ne paraît pas obéir à un rythme saisonnier. Ses localisations peuvent varier, tantôt l'appareil respiratoire, tantôt le tractus gastro-intestinal es spécialement atteint ; les manifestations nerveuses se développent soit d'emblée, soit à la suite d'une des formes précédentes. A ce propos, il est curieux de constater la recrudescence des formes nerveuses de la maladie du jeune âge au cours de ces dernières années. Deplus plus d'un an, la gravité de ces affections se montre de plus en plus grande. Sans contester l'atteinte plus fréquente, signalée autrefois, des chiens de races sélectionnées, le facteur racial semble jouer aujourd'hui un rôle de peu d'importance.

ETIO-PATHOGENIE

I. — Le Germe :

L'agent de la maladie du jeune âge, est un virus filtrable. En 1905, Carré apporte la preuve qu'aucun germe visible ne saurait être incriminé et qu'un virus traversant les filtres est responsable de toutes les manifestations cliniques observées chez les chiens malades, ses expériences portèrent sur des inoculations de jetage nasal de chiens atteints de maladie. Le sang, le sérum, la sérosité péricardique, le jetage, filtrés sur bougies poreuses (Berkefeld V, Mandler, Chamberland L.), ou sur les membranes de collodion, ne sont pas dépouillés de leur pouvoir infectant, bien qu'ils ne renferment pas de bactéries visibles et cultivables.

Lignières a reconnu le rôle du virus filtrable, mais il a émis l'idée, non encore confirmée, qu'il pouvait exister à côté de la maladie déterminée par l'U.-V une pasteurellose du chien, entité morbide, étiologiquement spécifique dont l'évolution serait indépendante de l'intervention primitive du virus filtrable.

Le rôle de Bacillus bronchisepticus comme agent de l'infection est encore discuté (Ferry et Mac Gorvan).

En 1926, Laidlaw et Dunkin incriminent eux aussi un virus filtrant qui, affaiblissant l'organisme, permet l'invasion de celui-ci par des germes secondaires qui produisent alors des lésions de pneumonie, entérite, méningite, etc..

En 1946, Verlinde, en Hollande, a affirmé qu'il existait deux variétés de virus ; il a dénommé A le virus classique et B le nouveau qu'il a isolé. Ces deux germes diffèrent par leurs qualités immunologiques.

Robin et Vecchiu utilisent comme sources de virus le liquide céphalo-rachidien prélevé sur des chiens atteints de différentes formes de la M. J. A. associées à des manifestations d'encéphalite ou d'encéphalo-myélite aiguë. Ce liquide ensemencé sur différents milieux usuels reste stérile. Mais des inoculations faites dans l'espace atloïdo-occipital sur des chiens de 3 à 7 mois tenus rigoureusement à l'abri de contamination extérieure reproduisant neuf fois sur dix la maladie. De plus, prélevant ensuite le liquide d'inoculation sur ces animaux infectés expérimentalement, ces auteurs ont pu transmettre la maladie à d'autres sujets.

Les localisations nerveuses se produisent soit après une forme digestive ou pulmonaire, mais la participation du système nerveux au processus sans autre atteinte préalable s'observe souvent.

Quelle est l'origine de ces troubles nerveux ? Plusieurs chercheurs (Carré, Dunkin, Laidlaw, Kantorowiez) sont d'avis que le virus filtrable atteint d'emblée le système nerveux, d'autres pensent que celui-ci est envahi par des microorganismes (staphylocoques, streptocoques) et que ce sont eux qui provoquent les phénomènes inflammatoires cérébraux et méningés. Domansky prenant ces données en considération a recherché s'il était possible expérimentalement de créer la forme nerveuse, en utilisant la substance cérébrale virulent provenant d'un chien atteint de forme nerveuse primaire ainsi que du cerveau provenant d'une localisation nerveuse secondaire, s'il existe souvent des bactéries et lesquelles dans le cerveau des chiens qui ont montré des troubles nerveux. Opérant sur dix chiens, en leur injectant sous la peau une suspension de substance cérébrale provenant de chiens atteints de la forme nerveuse, deux seulement ont montré des signes de la forme catarrhale. L'un avait été inoculé avec de la substance cérébrale provenant d'une manifestation nerveuse primaire, l'autre avait reçu du matériel provenant d'un chien qui avait été d'abord atteint de la forme catarrhale. Ces résultats montrent que le virus existe assez rarement dans le cerveau, L'inoculation intra-rachidienne du liquide cérébro-spinal provenant d'une forme catarrhale a provoqué une forme nerveuse typique. Quinze fois il a été possible d'isoler des streptocoques du cerveau de vingt chiens atteints de la forme nerveuse ; ces streptocoques étaient disposés en courtes chaînettes et peu virulents pour la souris.

Lorsque les centres nerveux sont les premiers atteints, seul le virus est à incriminer. Par contre, si les symptômes nerveux font leur apparition au cours ou à la fin d'une broncho-pneumonie ou d'une gastro-entérite, l'action du virus peut être mise en doute, il a, en effet, disparu de l'organisme. C'est aux germes secondaires, aux toxines, à la résorption des résidus inflammatoires que l'on attribue alors ces localisations secondaires.

II. — Matières Virulentes,

Le jetage et le sang, dans les premiers stades de la maladie, surtout au moment de la première ascension thermique, le cerveau,

le liquide céphalo-rachidien, l'urine sont virulents. Toutefois, le pouvoir infectieux de ces différents tissus est peu marqué et toujours fugace et transitoire. Il disparaît en même temps que s'installent les infections surajoutées.

III. — Résistance du Virus.

Le virus n'est pas détruit par la dessication. Si celle-ci est faite dans le vide à une température de —10° à —20°, le virus est conservé en glacière, garde son activité au moins six mois (P. Goret et coll.). Le froid est sans action, une température de —18° à —20° ne modifie pas le virus. Dans la glycérine, la perte de la virulence n'est réalisée qu'après quelques mois.

IV. — Modes de la contagion.

Voie de pénétration. — Dans l'infection naturelle, la voie respiratoire représente la porte d'entrée la plus commune du virus ; elle peut aussi se faire par la voie digestive.

Voie de propagation. — L'invasion des divers tissus s'opère par la voie sanguine, ainsi qu'en témoignent les lésions progressives des vaisseaux et les altérations intersticielles de certains viscères. L'atteinte précoce des centres nerveux, surtout dans les régions de la base du cerveau paraît avoir une certaine relation avec la porte d'entrée du virus : le rhino-pharynx ; ultérieurement le virus est transmis dans le névraxe par le liquide céphalo-rachidien. Mais la voie d'infection est double et le virus peut y être également transporté par la voie sanguine. L'affinité très nette du virus pour les tissus dérivés de l'ectoderme le fait rentrer, comme le suggère Leclainche, dans le cadre des « Ectodermoses neurotropes » de Levaditi. Sur le terrain ainsi préparé par le virus, viennent pulluler de nombreux germes d'infections secondaires qui constituent la flore de sortie et qui aggravent les lésions préexistantes, dans le cerveau surtout les streptocoques ; ils continuent d'exercer leur ravage même après disparition du virus.

SYMPTOMATOLOGIE

Les symptômes des formes nerveuses de la maladie de Carré sont complexes et les divisions que nous ferons pour plus de clarté ne sont pas toujours aussi nettes. Quoi qu'il en soit, toutes les régions du névraxe peuvent se trouver lésées.

I. — La Méningo-Encéphalite aigue.

Au début, on note une fièvre élevée 40°-41° qui dure tout le temps de la maladie avec des exacerbations lors des crises d'excitation et de légères rémissions au cours des dépressions. Le pouls, accéléré au cours des excitations, se ralentit souvent au cours des phases de rémission. La respiration, accélérée au début, prend quelquefois vers la fin le type Cheyne-Stokes. On note de la glycosurie par excitation du plancher du IV^e^ ventricule.

L'affection évolue en deux phases : excitation suivie de dépression, mais ces deux périodes ne sont pas toujours successives et distinctes, elle sont parfois imbriquées et confondues. Le chien est en proie à une agitation extrême, tourne, bute contre les obstacles, crie, cherche à mordre, vomit souvent. On peut observer des convulsions généralisées ou une raideur générale semblable à celle du tétanos. Les hyperkinésies localisées traduisent une irritation de certains centres : ainsi on peut avoir du rictus, du mâchonnement, du grincement des dents, du nystagmus, des tremblements des masses musculaires. L'excitation des zones sensitives produit une hyperesthésie générale et sensorielle : les moindres attouchements provoquent des réactions violentes, l'animal peut être en proie à des hallucinations, présenter de la photophobie. Puis cette excitation fait place à un abattement profond, le malade est couché inerte, insensible à ce qui l'entoure. Il peut être frappé de trouble de la vision (amaurose), de l'ouïe (surdité), la marche est difficile ou impossible, des paralysies surviennent. La mort arrive après une évolution rapide, en un ou deux jours au cours d'une crise ou lors de la période de dépression qui la suit. Le mal peut aussi durer longtemps et laisser des séquelles persistantes telles que diverses paralysies, l'épilepsie.

II. — La Cérébellite.

La maladie de Carré peut se localiser aux méninges du cervelet sous forme de cérebellite. On observe des troubles de l'équilibre au cours de la station, de la marche. Lors de la station, l'animal a peine à se tenir debout, il écarte ses membres, oscille d'avant en arrière ou latéralement. Au cours de la marche, ces troubles sont plus marqués, on est en présence d'une démarche ébrieuse dont l'intensité varie de la simple hésitation à la latéro-pulsion droite ou gauche ; l'animal avance en écartant les membres ou bien il est projeté de côté, il flageole et tombe. Cette ataxie cérébelleuse ne présente pas le signe de Romberg, c'est-à-dire qu'elle ne subit pas d'augmentation lors de la fermeture des yeux. Parfois, on peut observer des tremblements.

III. — Les Méningo-Myélites.

Elles amènent des troubles qui surviennent graduellement ou brusquement et qui offrent une intensité variable. L'atteinte des méninges s'accuse par de la douleur s'extériorisant par des cris, du prurit parfois, en même temps s'installent l'hypéresthésie, des contractures. L'hypoesthésie et l'anesthésie leur succèdent ensuite. Ces troubles méningés sont presque toujours associés à ceux de la myélite

Celle-ci se traduit par une ataxie locomotrice : l'animal a une démarche désordonnée, ses membres se fléchissent brusquement, le lever et le poser sont précipités. Le signe de Romberg est ici positif.

L'atteinte du renflement lombaire amène d'abord la parésie puis la paralysie du train postérieur ; la parésie ne peut être localisée qu'à un membre ; tantôt elle demeure stationnaire, tantôt elle s'étend en présentant une marche ascendante pour gagner les membres antérieurs. Dès la première atteinte, la marche est difficile, parfois l'animal se soulève péniblement et arrive avec ses deux pattes de devant, qu'il écarte, à traîner tout son train de derrière qui est complètement inerte. Cette paralysie est flasque. La sensibilité conservée au début, ne tarde pas à disparaître pour laisser place à une anesthésie souvent complète des membres. En même temps s'installe la paralysie des sphincters anal et vésical.

L'atteinte du renflement brachial provoque une quadriplégie totale.

IV. — Les Myoclonies.

Improprement réunies sous le terme de chorée ou de danse de Saint-Guy, les myoclonies constituent avec les méningo-myélites, une des formes de beaucoup la plus fréquente. Elles signent une atteinte de la moelle au niveau des cornes inférieures, mais les lésions peuvent diffuser dans l'ensemble de l'axe cérébro-spinal avec apparition de signes bulbaires et cérébraux. Quelquefois précédées de manifestation psychiques curieuses : impressionnabilité plus grande, elles se caractérisent par des secousses cloniques et rythmiques de certains muscles de la vie de relation. Les contractions peuvent n'affecter que certains muscles sans produire de mouvements anormaux : on les sent alors à la main posée à plat mieux qu'on ne les voit. Elles peuvent affecter des groupes musculaires d'un membre ou d'une région, notamment les fléchisseurs imprimant des mouvements bizarres : l'animal se frappe l'abdomen d'un postérieur, « joue du violon » d'un antérieur ; le tronc s'affaisse, le cou s'incurve, les machoires claquent, les paupières clignotent ; l'atteinte des crotaphytes est souvent le premier signe. Cet état peut durer toute la vie de l'animal ou bien la mort survient après paralysie flasque des muscles dépendant des cellules motrices lésées.

V. — La paralysie générale progressive.

La paralysie générale est caractérisée par des lésions de tout le système nerveux qui se manifestent par une démence progressive, souvent accompagnée de troubles délirants, moteurs et somatiques. Cette forme assez rare a été décrite par Marchand et Petit. Le symptôme dominant est l'affaiblissement de l'intelligence ; la mémoire s'obscurcit, les sens s'émoussent ou s'abolissent, l'indifférence et l'automatisme s'emparent du malade : la marche et l'équilibre sont souvent instables. L'amaurose, l'anosmie, la surdité s'installent. Le malade finit par ne plus pouvoir s'alimenter et meurt dans un état de profonde misère physiologique.

VI. — Troubles trophiques.

Les régions paralysées sont atrophiées, dégénérées. Cette atrophie est très inégale, les extenseurs ont quelquefois perdu beaucoup moins que les fléchisseurs. Les membres atteints de myscloniés présentent aussi après un certain temps une émaciation qui fait apparaître les saillies osseuses ; à cette amyotrophie qui reste plus ou moins importante chez les sujets qui ne succombent pas à la maladie, peut s'ajouter un certain degré de retard dans la croissance. Nous avons observé une chienne berger allemand âgée de deux ans, qui avait fait « sa maladie » à quatre mois et qui gardait comme graves séquelles, des myoclonies des deux membres antérieurs. Ceux-ci ayant subi un net ralentissement de croissance, moins développés, plus courts, donnaient au dos une direction exagérément plongeante.

LESIONS

Dans la méningo-encéphalite, suivant la durée de la maladie et son intensité, on peut noter une inflammation séreuse, sérofibrineuse ou purulente. Les méninges sont ecchymotiques, surtout à la base du cerveau. La pie-mère et l'arachnoïde sont gorgées d'un exsudat séreux ; dans certains cas, il y a des flocons fibrineux dans les espaces arachnoïdiens. Le liquide céphalo-rachidien est plus abondant que normalement, il est rougeâtre ; on peut noter de l'épendymite et du ramollissement des plexus choroïdes qui forment des bourrelets tremblotants. Sur l'encéphale, on note des lésions diffuses localisées où les vaisseaux sont le plus nombreux; autour de ceux-ci, on note une congestion anormale, des hémorragies.

Dans les affections médullaires, on a de la leucomyélite, de la poliomyélite, de la myélite transverse, diffuse ; on peut noter un piqueté hémorragique et un ramollissement.

Dans les myoclonies, on observe de la poliomyélite inférieure, soit seule, soit associée à des lésions de l'ensemble de l'axe cérébro-spinal.

HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE

Les lésions du système nerveux sont essentiellement polymorphes, leur intensité n'est pas toujours en rapport avec la nature et gravité des symptômes observés. Elles présentent une certaine affinité pour le mésencéphale intéressant à la fois la substance blanche et la substance grise et sont de nature inflammatoire et dégénératrice.

Le processus primitif consiste dans une inflammation périvasculaire surtout méningée et épendymaire. Les infiltrations périvasculaires sont constituées au niveau des gros vaisseaux, par des lymphocytes et autour des capillaires par des plasmocytes. La névroglie est fibreuse, hyperplasique.

« Dans la moelle, le processus vasculo-infiltratif paraît se propager de la périphérie vers l'épendyme, aboutissant à une infiltration diffuse. Au niveau du bulbe et de la protubérance, il est situé surtout dans la zone marginale. Dans le cervelet, il atteint avec une grande intensité les deux substances. Au niveau des pédoncules cérébraux, l'inflammation est diffuse, néanmoins la partie centrale est mieux conservée. Une certaine prédilection de ce processus inflammatoire infiltratif peut exister pour la zone des cellules nigériennes.

« Dans le cerveau le processus intense se localise au niveau de la face inférieure (hippocampe, région tubérienne, bandelette optique, etc.), respectant la convexité. En profondeur, il offre une affinité presque exclusive pour la substance blanche (centre ovale, corps calleux, capsule interne, etc.), laissant presque intacte la substance grise à l'exception de l'hippocampe, de la corne d'Ammon et de la paroi du III[e] ventricule qui sont fréquemment et presque constamment touchés.

« Dans la substance blanche, soit qu'il s'agisse de la moelle ou du reste du du névraxe, on trouve toujours un processus désintégratif de la myéline, état lacunaire allant jusqu'à une véritable destruction myélinique, partout où il exise ainsi un processus vasculo-infiltratif. Celui-ci guide même l'intensité du premier. Nous trouvons de la sorte un état criblé (Luckenfeld) dans les cordons médullaires dans la substance blanche du cervelet (on note constamment une lésion désintégrative très avancée et importante), dans le pied du pédoncule et la bandelette optique, la capsule inter-

ne du centre ovale, le corps calleux. Au niveau du cerveau et du cervelet, la zone de substance blanche avoisinant les couches cellulaires est en général conservée, ce qui s'explique par l'absence des lésions inflammatoires.

« L'encéphalomyélite de la maladie des jeunes chiens représente une leucopolionévraxite, s'intercalant entre les affections à localisations prédominantes sur la substance grise et les leuconévraxites ». (MARINESCO, DRAGANESCO, STROESCO).

Au niveau du sang, on note de la leucopénie.

INCLUSIONS CELLULAIRES

De nombreux auteurs ont décrit des inclusions cellulaires. Rencontrés d'abord par LENTZ, puis par STANDFUSS, dans le cerveau des chiens ayant succombé à la forme nerveuse, ces corpuscules furent retrouvés par SINIGAGLIO dans les cellules de PURKINJE, du cervelet. Au niveau du système nerveux central, les inclusions se situent dans le cortex cérébral, la protubérance du bulbe, le cervelet, la moelle ; elles sont plus rares dans la corne d'Ammon où LENTZ les signale cependant en abondance. Ces corpuscules sont intranucléaires ou cytoplasmiques. Ce sont de petites formations arrondies, ovalaires, parfois allongées en fuseau et en navette ; on les rencontre soit seuls, soit groupés par deux ou trois. Leur dimension est variable, elle va de la limite de la visibilité à 10 μ, en moyenne 3-4 μ ; les plus petits sont homogènes, d'autres présentent une zone homogène périphérique et une ou plusieurs vacuoles centrales renfermant des corpuscules. Ce sont des corps oxyphiles fixant les colorants acides. Leur nature est encore discutée ; on les considère comme des réactions des cellules provoquées par la présence du virus ; celui-ci réaliserait dans le névraxe une gliocytonose.

DIAGNOSTIC

L'âge des malades, l'apparition des troubles nerveux, dans certains cas, après des localisations pulmonaires ou digestives, rendent le diagnostic facile dans la majorité des cas.

Les modifications de l'état général, l'excitation, les contractures de la mâchoire, les paralysies prêtent à confusion avec la rage ; mais dans cette maladie, dès l'apparition des paralysies, la mort survient assez rapidement. Dans bien des cas, au cours d'une seule visite, en présence d'un chien paralysé, rien ne permet de dire, si on n'a pas suivi l'évolution, s'il s'agit de la rage ou de la maladie de Carré ; il y a alors lieu de prolonger l'observation, sans perdre de vue que la coexistence des deux maladies est possible.

PRONOSTIC

Le pronostic est en général très grave, variable cependant avec les localisations. Dans les méningo-encéphalites, le taux de mortalité est très élevé. Dans les affections médullaires, le pronostic est toujours très réservé en raison de l'extension facile aux divers étages du du névraxe et de la persistance très fréquente de séquelles si le malade ne vient pas à mourir.

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

La vitamine B_1

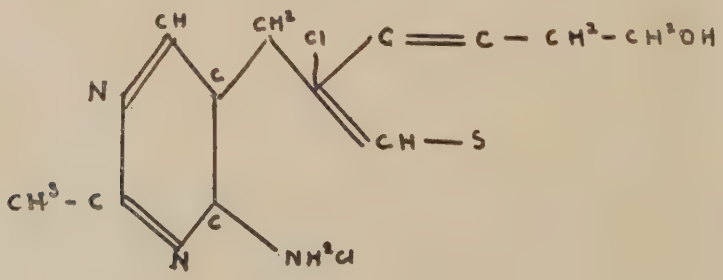
NATURE DE LA VITAMINE.

C'est en partant de la terre activée obtenue avec les polissures de riz, que les Hollandais JANSEN et DONATH isolent, en 1928, la vitamine anti-béribérique ou anti-névritique à l'état cristallisé, actif à la dose de 0 mg. 009. WINDAUS partant de 100 kilos de levure pressée, arrive, en 1931, à extraire 60 à 70 mg. de produit pur, dont il donne une formule globale sensiblement exacte, confirmant la présence de soufre signalée par SEIDELL.

Les travaux de WILLIAM, de WINDAUS, de nombreux autres, permettent de déterminer ensuite avec certitude la constitution chimique détaillée, que confirme peu après la synthèse réalisée par ANDERSAG et WESTPHAL.

La vitamine B1 est encore appelée aneurine en raison de son action physiologique ou thiamine à cause de sa constitution chimique aminée et soufrée.

En réalité, la vitamine B1 ne paraît pas avoir été obtenue à l'état libre, mais à l'état de sels, en particulier de chlorydrate de chlorure d'aneurine, qui se présente sous forme de cristaux soucent assemblés en rosaces, ayant chez le pigeon une activité antinévritique indiscutable à la dose de 2 y 5 par jour.



PROPRIÉTÉS PHYSIQUES.

L'aneurine est une substance dialysable. Son point iso-électrique se situe aux environs du p H : 9.2. Elle est adsorbable par la terre à foulon, surtout en milieu alcoolique, par le noir animal, le charbon végétal, le silicate d'alumine et par l'hydrate de fer colloïdal. Elle est insoluble dans l'éther, le chloroforme, ainsi que tous les solvants des graisses, soluble dans l'eau, l'alcool méthylique et éthylique à 70°. Elle n'a aucune action sur la lumière polarisée mais possède un spectre d'absorption caractéristique. Elle est détruite par oxydation. L'action de la chaleur varie suivant la réaction du milieu : très sensible en milieu alcalin, l'aneurine résiste à la chaleur en milieu acide.

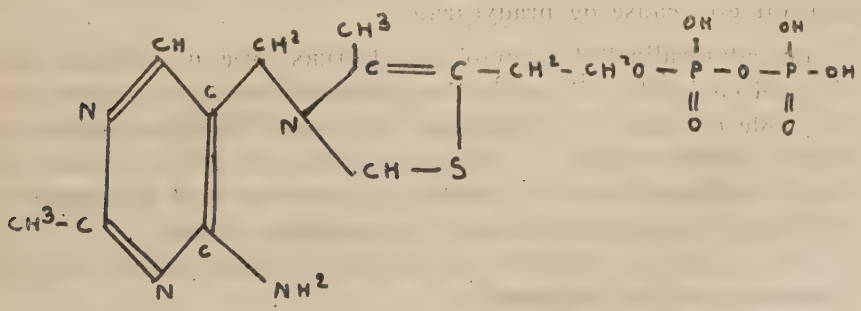
PROPRIÉTÉS CHIMIQUES.

L'oxydation ménagée transforme l'aneurine en un colorant jaune à fluorescence bleue intense, mélange de plusieurs corps que l'on a appelé chinochromes et dont certains, tel le thiochrome, sont dépourvus d'activité vitaminique.

Sous l'action des réducteurs, l'aneurine, peut fixer un, puis deux atomes d'H et donner un produit incolore, la dihydro-aneurine.

Cette réduction irréversible pour la vitamine libre, deviendrait réversible quand l'aneurine est combinée à l'acide pyrophosphorique et à une protéïne pour former la carboxylase : cette combinaison complexe pourrait ainsi jouer le rôle d'accepteur et de transporteur d'H dans certains phénomènes biologiques.

L'ester pyrophosphorique de l'aneurine constituerait la cocarboxylase coferment de la carboxylase, possédant toute l'activité vitaminique de l'aneurine qu'elle renferme.



L'activité vitaminique est due à :

1° Le groupement aminé libre.

2° L'oxhydrile attaché au noyau thiazolique.

3° Le mode de liaison des deux cycles par l'azote thiazolique qui réalise un sel d'ammonium quaternaire doué de propriétés particulières.

4° Le passage du CH3 de la position 2 au carbone 6 du noyau pyrimidique diminue, sans la faire disparaître, l'activité vitaminique (Andersag et Westphal). Celle-ci n'est donc pas l'apanage d'une seule substance mais d'un groupe de corps extrêmement voisins.

Dosage de la vitamine B 1.

Le dosage de la vitamine B1 peut être effectué par de multiples méthodes, biologiques (essais sur l'animal carencé) ou chimiques (réactions caractéristiques se prêtant à un dosage quantitatif).

Les méthodes biologiques les plus classiques étudient le pouvoir antinévritique de la substance à étudier. Tel est le test curatif du pigeon qui recherche et calcule la dose quotidienne faisant disparaître les accidents spasmodiques des pigeons carencés polynévritiques (Kimmersley et Peters).

Le test de croissance du rat, moins spécifique à priori, recherche la quantité de substance qui, administrée quotidiennement, provoque une certaine augmentation de poids chez le jeune rat dont la croissance est arrêtée par la carence en vitamine B1. L'unité de croissance de rat de Chick et Roscoe a été fort utilisée.

Le pulse-test est basé sur l'accélération du pouls produit par la vitamine B1 chez un rat rendu bradycardique par carence. Sa spécificité est discutée, une simple réduction alimentaire globale pouvant être cause de bradycardie.

Le catatorulin-test proposé par Peters avec un certain succès, met en jeu le fait que le tissu cérébral du pigeon carencé est incapable d'oxyder et de dégrader la glucose, l'acide pyruvique et l'acide lactique, comme le ferait le cerveau du pigeon normal in vitro, l'addition d'aneurine rétablit la consommation d'oxygène et cela d'une façon proportionnelle à la quantité ajoutée.

De nombreuses méthodes basées sur les réactions colorées de l'aneurine ont été proposées :

Coloration rouge avec le diazoïque de l'acide sulfamilique ou de la para amino acétanilide en solution alcaline.

Précipité orangé avec l'iodo bismuthate de potassium.

La formation de combinaisons insolubles de l'aneurine avec le phospho-tungstate de sodium, avec l'acide picrolonique en solution aqueuse et avec le chlorure d'or, en solution chlorydrique, a servi à l'extraction de la vitamine B1 de la levure de bière et du son de riz.

L'unité internationale de vitamine B1 fut d'abord définie par rapport à une préparation étalon obtenue en absorbant 100 kg. de polissures de riz par 3 kg. de terre à foulon ; elle correspondait à 10 milligrammes de cet adsorbant et équivalait à peu près à l'unité de croissance du rat de Chick et Roscoe. Depuis 1938, l'Unité Internationale a été fixée à 3 γ de chlorydrate d'aneurine.

Répartition de la vitamine.

La vitamine B1 est synthétisée par les plantes, les bactéries, les levures. Les graines de céréales sont particulièrment riches, ce sont les zones périphériques du grain (embryon, péricarpe) qui en renferment la plus grande partie ; le blutage diminue considérablement la teneur de la farine en vitamine. La levure de bière est la source la plus abondante. Les œufs, la viande de porc en contiennent moins. Le lait en possède une quantité variable mais assez peu : notion intéressante à retenir en ce qui concerne l'alimentation des jeunes.

LES DONNEES DE L'EXPERIMENTATION

I. — Mécanisme d'action.

L'aneurine intervient dans la physiologie digestive, nerveuse cardiaque et son rôle dans les différents métabolismes est très nettement établi. Les recherches expérimentales entreprises chez le pigeon, le rat, le chien, ont révélé l'importance des fonctions dévolues à la vitamine B1. Celle-ci intervient dans le métabolisme des glucides, lipides, protides. Son rôle dans le processus de dégradation des glucides est nettement précisé. Les besoins de thiamine sont d'autant plus grands que le régime contient plus de glucides.

L'administration d'un régime carencé et hyper-sucré détermine une véritable auto-intoxication qui provoque l'apparition des signes de polynévrite. Ce sont les monosaccharides dont l'assimilation est immédiate qui sont les plus nocifs : les disaccharides le sont moins, les polysaccharides sont les moins toxiques. Les troubles du métabolisme constatés consistent en une hyperglycémie (constante chez le pigeon, inconstante chez le chien), une diminution du glycogène hépatique et musculaire et une accumulation des produits du métabolisme intermédiaire dans le sang et certains tissus. C'est ainsi qu'on trouve un taux anormalement élevé d'acide pyruvique dans le sang et le tissu nerveux, le foie et les muscles. C'est, qu'en effet, le processus de dégradation des glucides n'est possible que grâce à la vitamine B1 qui agit comme un véritable catalyseur. Lipmann considère l'aneurine comme un ferment oxydo-réducteur intervenant dans la transformation de l'acide pyruvique en acide acétique suivant la réaction :

$$CH3 — CO — COOH + H20 \longrightarrow CH3 — COOH + CO2 + H2$$

Or, nous savons que l'aneurine est facilement réductible en dihydro-aneurine et il est possible que le rôle de la co-carboxylase soit ici celui d'un transporteur d'hydrogène. Les troubles nerveux constatés ne sont que la conséquence du trouble de ce métabolime et d'ailleurs, comme le remarque Lecoq, l'accumulation dans l'organisme d'acide lactique ou pyruvique en excès est capable de déclancher des troubles polynévritiques analogues à ceux observés dans l'avitaminose.

II. — Comportement de la vitamine dans l'organisme.

L'aneurine paraît être en grande partie dans l'organisme à l'état de cocarboxylase, c'est-à-dire sous forme de cet ester aneurine phosphorique que Lohmann a retiré de la levure de bière et a montré être le cofermant de la carboxylase.

La vitamine B1 apportée par les aliments serait phosphorylée dans la muqueuse intestinale au cours de son absorption à travers l'intestin grêle, puis emmagasinée dans les divers organes, en premier lieu le cœur, le foie, puis le muscle. Ce qui n'est pas retenu ou détruit dans l'organisme est déphosphorylé dans le rein et excrété sous forme libre dans l'urine. La proportion trouvée dans l'urine varie suivant les circonstances, quand la ration a une faible teneur en neurine, la quantité excrétée varie parallèlement.

III. — Propriétés pharmacologiques.

Paul Chauchard a montré qu'en injectant par voie intrapéritonéale à des animaux laissés à un régime normal et d'espèces non spécialement sensibles à l'avitaminose B1 (lapin, cobaye) des doses de 5 à 10 γ d'aneurine on obtenait une variation dans les chronaxies motrices périphériques des antagonistes (extenseurs et fléchisseurs des orteils). Dans les minutes qui suivent l'injection, on constate une baisse rapide des chonaxies périphériques ; parallèlement, on note une baisse peut-être un peu moindre de la chronexie corticale et sensitive. Ces variations sont transitoires et au bout d'une demi-heure à une heure, on note un retour normal à la chronaxie. Si on double la dose, les chronaxies périphériques motrices et sensitives sont allongées, l'action ressemble ici à celle des dépresseurs.

C'est sur les centres nerveux encéphaliques que l'aneurine exerce ses effets, la variation des chronaxies périphériques n'est que le retentissement de cette action centrale (phénomène de subordination). L'aneurine commence par diminuer la chronaxie nerveuse sans modifier la chronaxie musculaire.

La thiamine est donc douée d'une activité pharmacologique propre sur les centres nerveux qu'elle excite à petites doses (action comparable à celle de la strychnine), déprime à dose plus élevée, en dehors de toute carence. Les modifications de l'excitabilité des centres nerveux sont certainement en rapport avec le rôle de cette substance dans le métabolisme des glucides.

« Cette connaissance des propriétés pharmaco-dynamiques qu'exerce l'aneurine sur la conduction nerveuse, transmission nerf muscle strié et la transmission gangliomaire est particulièrement intéressante, car il ne s'agit pas là d'un poison banal mais d'un composé normalement nécessaire au fonctionnement nerveux, comme le montrent les effets de sa carence ». (Chauchard).

Mais la vitamine B1 exerce aussi une action antialgique sur laquelle Coste et Metzger ont attiré l'attention. L'effet sédatif est quelqufois d'une rapidité telle qu'il faut sans doute admettre une action pharmanodynamique directe sur la fibre sensitive, effet totalement différent de l'action vitaminique propre.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

La carence en vitamine B1 provoque chez les oiseaux de bruyants accidents nerveux : paralysie du pharynx, des fléchisseurs des doigts, puis extenseurs du cou ; on note aussi des spasmes musculaires et des crises convulsives. Chez le rat, on note de la parésie intestinale, une incertitude de la marche, incoordination des mouvements, parésie du train postérieur, des mouvements spasmodiques, des crises convulsives. Chez l'homme, on observe une forme paralytique et une forme atrophiqu (béribéri).

C'est par analogie avec les signes observés tant chez les animaux carencés que dans le béribéri de l'homme, que l'on a été amené à introduire la vitamine B1 dans la thérapeutique. Les premiers essais furent tentés sur les polynévritiques alcooliques et les effets favorables ont très rapidement conduit à faire l'épreuve de l'aneurine dans tous les troubles pathologiques superposables à ceux du béribéri. L'action de l'aneurine sur les affections des nerfs périphériques légitimait la vitaminothérapie des affections médullaires.

En médecine vétérinaire, la maladie de Carré dans ses formes nerveuses semble à priori devoir bénéficier des effets thérapeutiques de l'aneurine. Il ne s'agit pas de combler un déficit en vitamine : Schaunert et Petzold ont montré, après une longue étude expérimentale, que la M. J. A. n'était probablement pas en relation avec une déficience vitaminique.

Une fois de plus se trouve démontré qu'à côté de leur fonction de suppléance, les vitamines possèdent une fonction d'assistance.

VOIE D'ADMINISTRATION

Scliclounoff prétend que la vitamine B1, administrée par la bouche ou par voie parentérale, ne peut atteindre le système nerveux central, car elle serait digérée ou neutralisée par le contenu intestinal alcalin ou par l'alcalose humorale, et même si elle arrivait à passer dans le liquide céphalo-rachidien, elle y serait neutralisée rapidement par la réaction alcaline qu'on y trouverait fréquemment. Stern et Bauke insistent sur la voie intra-rachidienne

en se basant sur l'absence de passage de l'aneurine dans le liquide céphalo-rachidien lors d'une injection H.-D. ou I.-M. ; pour eux, une telle carence prouverait que la vitamine B1 n'arrive pas jusqu'au système nerveux.

Cependant, il y a lieu de penser qu'une partie de la thiamine injectée arrive certainement dans le cerveau, mais que son passage dans le liquide céphalo-rachidien est empêché soit par une imperméabilité des plexus choroïdes, soit par ce que cette aneurine est retenue par le tissu nerveux, tissu dont on sait l'affinité pour la vitamine B1. D'ailleurs l'étude de l'élimination urinaire prouve que l'aneurine injectée chemine dans le torrent circulatoire pendant plusieurs heures sans y être détruite et que pendant ce temps-là le système nerveux en recevra la partie qu'il sera capable de capter et d'utiliser, à moins de circonstances rares, telles que la présence dans la circulation du sang hémolysé ou d'une alcalose humorale favorisant la destruction de la vitamine B1. Introduite dans le rachis, l'aneurine offre l'avantage de persister plusieurs jours dans l'organisme comme en témoigne la prolongation de l'élimination urinaire, mais il est difficile de dire si la vitamine dans le liquide céphalo-rachidien agit sur place ou si, pour être utilisée par le tissu cérébral, elle doit passer d'abord dans le sang. Nous n'avons pas utilisé la voie rachidienne chez le chien à cause du danger qu'elle offre. Nous employons la voie parentérale, de préférence la voie intra-veineuse.

La vitamine B1 n'est absolument pas toxique, de ce fait ses divers modes d'administration ne comportent aucun risque, même à des doses considérables. On peut employer des médications adjuvantes indiquées dans chaque cas particulier (par exemple la strychnine) ; il faut cependant tenir compte des intéractions vitaminiques, les vitamines B1 et A sont antagonistes l'une vis-à-vis de l'autre et conjointement vis-à-vis de la vitamine D. A l'aneurine, on peut associer la vitamine E pour lutter contre l'atrophie musculaire.

Certains oligo-éléments minéraux peuvent être associés à la vitamine B1, comme le démontrent les travaux de Mme Randoin ; l'aluminium, le cuivre, le nickel à l'état de traces viennent renforcer son action physiologique et thérapeutique.

Suivant la taille de l'animal, nous employons des doses de 20 à 40 milligrammes pro die.

Chapitre Deuxième

L'Hexaméthylène - Tétramine

L'héxaméthylène-tétramine (uroformine, formine, urotropine) a été découverte par Bouttlerow, en 1860, en faisant agir sur le trioxyméthylène le gaz ammoniac. Au début, elle fut employée dans les maladies de l'appareil urinaire. L.-J. Crowe, en 1908, montre son élimination par la bile et la secrétion pancréatique et la retrouve dans le liquide céphalo-rachidien.

Loeper et Grosdidier, en 1918, montrent l'action beaucoup plus rapide de la formine en injection intra-veineuse. C'est Gmeimer qui l'expérimente le premier en médecine vétérinaire. En 1922, Panisset et Verge, travaillant la maladie de Carré, établissent exactement la posologie, la toxicité, les meilleures voies de pénétration.

Propiétés physiques.

De formule (CH2) 6 N4, l'uroformine a pour poids moléculaire 140. C'est une poudre cristalline, blanche, inodore, de saveur brûlante et sucrée, soluble dans l'eau, le chloroforme, l'alcool, le sulfure de carbone, presque insoluble dans l'éther.

Propriétés chimiques.

L'uroformine en solution n'est stable qu'en présence des alcalis. Décomposée avec la plus grande facilité par les acides, elle donne de l'aldéhyde formique, de l'ammoniaque et une petite quantité de méthylamine.

INCOMPATIBILITÉS.

Il y a incompatibité tant physique que chimique de l'uroformine avec le benzoate de lithine, le salicylate de soude, l'acide acétyl-salicylique, l'antipyrine. Elle se combine également avec le para-aminophényl sulfamido thiazol (2090 R. P.) pour former un corps insoluble.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

I — ACTION DURÉTIQUE.

Cette propriété ne fut pas admise de tout temps. J.-M. THOMPSON, en effet, lui reproche de n'avoir aucune influence sur la diurèse et SAAB l'accuse, non seulement de diminuer la quantité d'urine émise, mais d'amener l'anurie. Peut-être s'agit-il là de particularités individuelles si fréquentes en biologie, car nous n'avons jamais remarqué d'anurie au cours de nos traitements. De plus, NICOLAYER la prescrit comme diurétique puissant et dissolvant de l'acide urique. ACHARD fait remarquer que l'augmentation d'urine émise apparaît dès le lendemain de la première injection. Quoi qu'il en soit, disons que l'uroformine possède d'actives propriétés éliminatrices et solubilisantes dont le rôle désintoxicant revêt une grande importance.

II. — ACTION ANTISEPTIQUE.

L'antisepsie urinaire qui a été le premier domaine de l'uroformine demeure aujourd'hui encore l'un de ses apanages. La question a été fortement débattue ; les uns prétendent que cete propriété est due à son pouvoir propre ; d'autres, au contraire, l'attribuent à l'un de ses produits de décomposition : l'aldéhyde formique. CHAUFFARD et GROSDIDIER affirment que les réactions d'identification ne permettent pas de mettre en évidence le formol, ni dans l'urine ni dans le sang. Par contre, SALKONOKI prétend qu'il y a dislocation rapide de médicament, grâce à une petite quantité d'acide mettant en liberté l'aldéhyde formique et il ajoute que cette dislocation per os a lieu dans l'estomac grâce au suc gastrique.

Dasque conclut à la décomposition au niveau de la vessie, au contact de l'urine acide, car l'administration à un animal d'un régime lacté ou végétarien additionné de bicarbonate de soude décèle l'uroformine en nature dans l'urine.

Chauffard, en médecine humaine, loue ses propriétés d'antisepsie biliaire. En matière de pouvoir bactéricide, Coliski observe une résistance du colibacille à l'uroformine même en solution saturée, contrairement à ce qui se passe pour un grand nombre de micro-organismes pathogènes ; cette exception ne lui empêche pas d'avoir une puissance antiseptique indéniable dans la plupart des processus infectieux.

III. — Autres propriétés.

Il y a lieu d'insister ici sur la propriété que possède l'uroformine, grâce à sa grande diffusibilité, de franchir la barrière méningée. Les substances qui entrent dans la composition des humeurs (glucose, acide urique) injectées dans le torrent circulatoire passent dans le liquide céphalo-rachidien. Parmi les substances étrangères, les unes injectées dans la circulation ne se retrouvent pas dans le liquide : telles sont : les ferrocyanures, le trypan bleu, l'éosine, les autres comme le chloroforme, l'uroformine sont très faciles à mettre en évidence. Crowne, le premier, par ses expériences montre le phénomène, contrôlé par la suite par maints auteurs.

Toutefois, si le sang ne renferme pas une quantité suffisante de substances, on n'en trouve pas trace dans le liquide céphalo-rachidien, il existe donc un seuil de perméabilité. A la suite d'injection d'uroformine par voie veineuse, le liquide céphalo-rachidien s'enrichit lentement de ce corps et son élimination a également lieu lentement. De plus, dans les états méningés ou chroniques, la perméabilité se trouve accrue vis-à-vis des substances qui passent du sang dans le liquide, par exemple l'uroformine. Ces considérations ont un intérêt primordial en thérapeutique.

Le mécanisme de cette perméabilité serait dû aux parois vasculaires et plus particulièrement à leur endothelium. Et le fait de franchir les méninges donne à l'uroformine l'avantage d'entraîner avec elle des substances qui, normalement, sont incapables de franchir cette barrière. C'est ainsi qu'elle doit favoriser le passage de l'aneurine dans les centres nerveux.

IV. — Voie d'administration.

L'uroformine peut être administrée au chien per os, par voie sous-cutanée et intra-veineuse. Toutefois la voie la plus favorable à l'action anti-infectieuse et anti-toxique est la voie veineuse. La voie sous-cutanée donne également d'excellents résultats ; les phénomènes locaux sont peu à craindre et s'ils apparaissent, leur régression toujours rapide s'effectue sans laisser de trace. L'injection intra-musculaire est à rejeter, car elle est très douloureuse.

Les doses à employer sont de 1 à 2 grammes dans 5 à 10 grammes d'eau distillée.

V. — Toxicologie.

Chauffard dit à propos de l'uroformine : « Son innocuité même à dose élevée n'est pas douteuse ». Panisset et Verge recherchant la toxicité, ont injecté à un chien de 12 kgs, par voie veineuse, 20 gr. d'uroformine dans 40 cc. de sérum physiologique. Le sujet a subi une crise nerveuse avec titubation et chute sur le sol, une vingtaine de minutes après, la crise s'est passée en ne donnant lieu à aucun incident et ne laissant pas de séquelles, ils ont seulement noter une légère élévation de température. Cependant de nombreux auteurs ont signalé l'hématurie. Nous ne l'avons jamais observé au cours de nos observations, mais elle est possible, et si elle apparaît, elle n'a rien d'alarmant, il suffit de cesser l'administration pour voir le sang disparaître de l'urine.

Chapitre Troisième

L'association thérapeutique Vitamine B_1 - Hexaméthylène Tétramine

Corps totalement différents, tant par leur constitution propre que par leurs diverses propriétés, notamment pharmacologiques, l'aneurine et l'uroformine se présentent à nous, après cette étude, comme pouvant être heureusement associés dans la thérapeutique que nous proposons.

L'uroformine apporte son pouvoir anti-infectieux et anti-toxique et de plus par son action diurétique, elle permet l'élimination des déchets qui encombrent l'organisme, d'autre part elle franchit la barrière méningée. Là elle manifeste son action propre et, qui plus est, favorise le passage de l'aneurine dans le liquide céphalo-rachidien et lui permettra d'être en contact avec les centres nerveux. C'est sur eux que la vitamine B1 exerce ses effets, ainsi que nous l'avons vu. Et si l'aneurine apporte également son pouvoir antialgique, elle pourra, le cas échéant, palier à une déficience vitaminique.

Nous administrons l'aneurine et l'uroformine simultanément par la voie veineuse de préférence, aux doses déjà indiquées. Les injections doivent être faites tous les jours ou tous les deux jours, s'il n'est pas possible de faire autrement.

D'après les observations que nous publions, nous verrons ce qu'il faut attendre de cette thérapeutique, quels sont les troubles nerveux les plus justiciables de son action.

OBSERVATIONS

Recueillies dans le service de CLINIQUE MEDICALE :
Professeur DARRASPEN

OBSERVATION N° I

Chien, Loulou blanc, 7 mois.

Commémoratifs :

Cet animal qui n'a pas d'antécédents morbides n'a pas été vacciné contre la maladie. Le 6 décembre 1940, il est amené à la clinique parce que depuis une huitaine de jours il présente des contractions des membres postérieurs.

Diagnostic :

Myoclonies dues à la M. J. A.

Traitement :

Le 6, le malade reçoit 2 ctg. de vitamine B1 (1) et 2 gr. d'uroformine.

Le 7 : même traitement. L'état semble s'aggraver, les contractions cloniques sont plus violentes. Cependant l'animal qui peut se tenir debout a très bon appétit.

Le 8 : même traitement : état stationnaire.

Le 9 : même traitement.

Le 10 : aggravation ; l'animal ne se lève plus ; l'appétit disparaît ; même traitement.

Le 12 : même traitement.

Le 13 : même traitement ; augmentation très nette des myoclonies.

Le 15 : L'animal est abandonné par son propriétaire.

Le 16 : L'animal est sacrifié.

Autopsie :

Cavité thoracique : poumons, légère congestion active ; cœur, R. A. S.

Cavité abdominale : Intestin grêle, entérite parasitaire ; foie, surcharge graisseuse.

Névraxe : Aucune lésion macroscopique.

(1) La vitamine B1 employée est la Bévitine de la maison Spécia.

OBSERVATION N° II

Chien, 1 an, sous poil noir.

Commémoratifs :

Depuis deux jours, l'animal présente une démarche chancelante, aux mouvements désordonnés. Par moments, il se tient difficilement. Les membres postérieurs fléchissent sous le poids du corps, s'entrecroisant, surtout dans les tournants, par moment le chien tombe sur le sol.

Diagnostic :

Parésie du train postérieur due à la M. J. A.

Traitement :

Le 11-12-42 : 3 ctg. de Bévitine et 2 gr. d'uroformine.

Le 12 : même traitement.

Le 13 : même traitement. L'animal est gai, a bon appétit. Il se maintient debout avec moins de difficultés, sa démarche s'assouplit, mais il traîne encore ses pieds.

Le 14 : même traitement.

Le 15 : même traitement. L'animal trottine, mais on sent tout de même une légère gêne fonctionnelle. Il peut se servir de ses postérieurs pour se gratter ; le droit est d'ailleurs plus souple que le gauche.

Le 16 : même traitement. Notre malade se tient debout sans difficultés.

Le 17 : l'animal quitte les hôpitaux.

OBSERVATION N° III

Chien, berger allemand, 9 mois.

Commémoratifs :

L'animal présente de la paralysie des quatre membres depuis huit jours. Amené par son propriétaire, le 28 mai 1945, il est hospitalisé.

Diagnostic :

Quadriplégie due à la M. J. A.

Traitement :

Le 29 : on injecte 3 ctg. de Bévitine et 2 gr. d'uroformine. La sensibilité cutanée est conservée.

Le 30 : Etat stationnaire ; même traitement.

Le 1er juin : même traitement.

Le 2 juin : des myoclonies apparaissent à la région occipito-axloïdienne ; même traitement.

Le 3 juin : la prostration de l'animal est plus grande, il présente de l'anesthésie cutanée, de l'incontinence urinaire et excrémentitielle. Même traitement.

Le 4 juin : même traitement. L'animal est dans un profond marasme.

Le 5 juin : notre malade est trouvé mort.

Autopsie :

Cavité thoracique : poumon : hypostase du poumon droit.

Cavité abdominale : intestin grêle, entérite chronique parasitaire ; foie, congestion passive ; reins, congestion passive ; rate, R. A. S.

Système nerveux : aucune lésion macroscopique.

OBSERVATION N° IV

Griffon basset, sous poil fauve, 9 mois.

Commémoratifs :

Subitement le 24-10-46 au matin, ce chien présente de la difficulté pour se lever et marcher. Croyant à un refroidissement, son propriétaire se contente de le placer dans un local chaud. Mais le 25, l'animal est complètement paralysé de ses deux postérieurs, il nous est amené le 26.

Diagnostic :

Paraplégie due à la M. J. A.

Diagnostic :

Le traitement vitamine B1 uroformine est institué le 26 : l'animal reçoit 3 ctg. de Bévitine et 2 gr. d'uroformine I-V.

Le 28 : l'animal fait des efforts pour marcher, mais ne peut faire que quelques pas, sans traîner son arrière-train. Même traitement.

Le 29 : notre malade accuse une nette amélioration ; il peut progresser avec plus d'aisance, mais un vacillement du train postérieur persiste encore ; même traitement.

Notre malade paraît donc en bonne voie de guérison, celle-ci sera confirmée une dizaine de jours plus tard. Le chien marche normalement, mais cette fois présente de la cécité. Atteint d'amaurose, il est sacrifié selon le désir de son propriétaire.

Autopsie :

Cavité thoracique : R. A. S.

Cavité abdominale : intestin grêle, entérite parasitaire. Foie, reins, rate : R. A. S.

Système nerveux : aucune lésion macroscopique.

OBSERVATION N° V

Chien, petit Loulou blanc, 5 mois.

Commémoratifs :

Ce jeune animal est amené par sa propriétaire parce qu'il est paralysé de ses membres postérieurs. A part cela, l'état général est bon. Il n'a jamais rien présenté si ce n'est de l'helminthiase.

Diagnostic :

Paraplégie due à la M. J. A.

Traitement :

Le 21-10-46 : on injecte au malade 2 ctg. de Bévitine et 2 gr. d'uroformine.

Le 23 : amélioration sensible. L'animal fait des efforts pour se maintenir debout, y reste quelques instants, puis retombe. Même traitement.

Le 25 : après trois, quatre pas, le chien qui peut se lever, chute, l'amélioration est cependant nette ; même traitement.

Les 28 et 30 : même traitement. L'état du malade est de plus en plus satisfaisant. Il reste encore un chancellement du train postérieur.

Le 4 novembre : la vitamine B1 est seule injectée ; grosse amélioration.

Le 6 : la dose de Bévitine est amenée à 1 ctgr.

Les 8-12-14 : on injecte 1 ctg. de Bévitine. La marche est devenue presque normale.

L'animal est revû un mois environ après le traitement. Le chien, bien développé, ne présente aucune séquelle de sa maladie.

OBSERVATION N° VI

Chienne, bleu d'Auvergne, 13 mois.

Commémoratifs :

Ne présente aucun antécédent morbide. Elle accuse une difficulté de plus en plus grande pour se lever depuis quelques jours. Brusquement, le 25-10-46, l'animal ne peut plus se lever.

Diagnostic :

Paralysie due à la M. J. A.

Traitement :

Le 25 : on injecte 4 ctg. de Bévitine et 2 gr. d'uroformine.

Le 26 : L'animal est ramené ; le propriétaire est étonné de la rapidité avec laquelle il s'est relevé. L'amélioration est en effet très importante. L'incoordination des mouvements est cependant accentuée. Même traitement.

Le 30 : on note une diminution du vacillement ; mais l'impotence du postérieur droit est plus grande. Ce membre traîne en effet sur le sol lors de la translation. Même traitement.

Le 4-11 : l'état continue à s'améliorer. Postérieur droit inchangé. Même traitement.

Le 6-11 : le malade marche avec plus d'aisance. Le postérieur accuse le même mouvement quoique moins accentué. Même traitement.

L'animal n'est revu que le 22 mars 1947 pour suites d'avortement. L'incoordination a complètement disparu, mais le postérieur droit rase encore légèrement le sol.

OBSERVATION N° VII

Chienne, Loulou jaune clair, 6 mois.

Commémoratifs :

Devenue très rapidement paralysée, la chienne traîne son train postérieur.

Diagnostic :

Paraplégie due à la M. J. A.

Traitement :

Le 29-10-46 : on injecte 3 ctg. de Bévitine et 2 gr. d'uroformine.

Le 31 : nette amélioration ; grande incoordination. Le même traitement est institué mais l'injection provoque un choc qui fait réapparaître la paralysie. Cependant, une heure après, tout est rentré dans l'ordre et dans la soirée l'animal a retrouvé sa gaieté.

Le 4 novembre : l'animal se déplace avec une assez grande facilité. Même traitement.

Le 6 novembre : aucun traitement. Notre malade marche maintenant normalement.

OBSERVATION N° VIII

Chien, Loulou blanc, 8 mois.

Commémoratifs :

Depuis quelques jours, l'animal est très agité, crie nuit et jour, cherche à mordre. Il mâchonne, grince les dents, laisse écouler de la salive. Ses mmbres sont en proie à des tremblements musculaires. La température est de 39°8. Hospitalisé le 25-10-46.

Diagnostic :

Méningo-encéphalite due à la M. J. A.

Traitement :

Le 25, le malade reçoit 3 ctg. de Bévitine et 2 gr. d'uroformine. Le décubitus est complet, il ne peut s'alimenter, semble faire des efforts pour se lever mais ne peut, pousse continuellement des plaintes.

Le 26 : même état, même traitement.

Le 27 : le malade jugé incurable est sacrifié.

Autopsie :

Cavité thoracique : poumon, congestion active ; cœur, hypertrophie du ventricule droit.

Cavité abdominale : reins, congestion aiguë ; rate, hypertrophie ; intestin grêle, R. A. S.

Système nerveux : liquide céphalo-rachidien hémorragique ; une coupe transversale de l'encéphale montre un piqueté hémorragique.

OBSERVATION N° IX

Chienne, Setter Irlandais, 8 mois.

Commémoratifs :

Cette chienne n'a jamais été malade. Elle présente depuis dix jours une parésie du train postérieur et des myoclonies au postérieur gauche. Le port de la tête est dévié sur la gauche. Elle pousse fréquemment des cris.

Diagnostic :

Méningo-encéphalo-myélite due à la M. J. A.

Traitement :

Le 30-10-46 : l'animal reçoit 3 ctg. de Bévitine et 2 gr. d'uroformine. Un traitement au Gardénal est également institué.

Le 31 : la paralysie est à peu près complète, le postérieur gauche est inerte. En décubitus latéral, le malade est en pleine dépression. Même traitement.

Le 1er novembre : état inchangé ; même traitement.

Le 2 novembre : l'animal est sacrifié, jugé incurable.

Autopsie :

Cavité thoracique : poumon et cœur, R. A. S.

Cavité abdominale : intestin grêle, entérite parasitaire ; rein, congestion active.

Système nerveux : suffusions sanguines au niveau de l'encéphale.

OBSERVATION N° X

Chien courant, fauve, 6 mois.

Commémoratifs :

Amené à la clinique parce que sans aucune raison l'animal pousse des cris. De plus, il présente une incoordination motrice et des myoclonies au niveau des membres antérieurs.

Diagnostic :

Méningo-encéphalo-myélite due à la M. J. A.

Traitement :

Le 16 novembre 46 : l'animal reçoit 3 ctg. de Bévitine et 2 gr. d'uroformine. Médication bromurée et Gardénal.

Le 18 : les plaintes sont moins fréquentes, même traitement.

Le 20 : apparition des myoclonies au niveau de l'abdomen. Même traitement.

Le 22 : on note une nette amélioration de l'incoordination motrice. L'état des myoclonies est inchangé. Même traitement.

Le 23 : même état, même traitement.

Le 25 : diminution des myoclonies abdominales, les autres ont toujours la même densité. Même traitement.

L'animal n'a pas été revu. Nous ne pensons pas que son état ait évolué vers la guérison.

OBSERVATION N° XI

Chienne, Cocker, pie marron, 8 mois.

Commémoratifs :

Cette chienne a présenté il y a deux mois la forme pulmonaire de la maladie de CARRÉ, dont elle a d'ailleurs guéri. Depuis un mois, elle est paralysée du train postérieur, elle n'a été l'objet d'aucun traitement. Elle nous est présentée le 12 novembre 1946.

Diagnostic :

Paraplégie due à la M. J. A.

Traitement :

Le 13 : on injecte 4 ctg. de Bévitine (2 ctg. le matin et 2 ctg. le soir) et 2 gr. d'uroformine. La sensibilité cutanée n'est pas complètement abolie (hypoesthésie). Lors de l'injection dans la veine saphène interne, le malade accuse et cherche à se défendre.

Le 14 : même traitement.

Le 16 : l'état s'aggrave.. La paralysie des sphincters est manifeste. On a de l'incontinence urinaire et fécale. Même traitement.

Le 17 : même traitement.

Le 18 : l'animal est abandonné dans un profond marasme. Sacrifié.

Autopsie :

Cavité thoracique : poumon, lésion d'anthracose sur les bords, lésions d'emphysème. Cœur, hypertrophie des deux ventricules.

Cavité abdominale : intestin, reins, rate : R. A. S. ; foie, léger mouvement de cirrhose.

Système nerveux : aucune lésion macroscopique au niveau du renflement lombaire.

OBSERVATION N° XII

Chien, Setter Irlandais, 9 mois.

Commémoratifs :

Cet animal présente depuis plusieurs jours une paralysie du train postérieur et des myoclonies des deux membres antérieurs. Hospitalisé le 9 décembre 46.

Traitement :

Du 9 au 19 décembre, on injecte quotidiennement 3 ctg. de Bévitine et 2 gr. d'uroformine. On n'observe aucune amélioration, bien au contraire les myoclonies augmentent d'intensité.

Le 19 : l'animal est sacrifié.

Autopsie :

Cavité thoracique : poumon, légère congestion ; cœur, R. A. S.

Cavité abdominale : intestin grêle, infestation parasitaire. Rein, congestion active. Foie, surcharge graisseuse.

Système nerveux : aucune lésion macroscopique.

OBSERVATION N° XIII

Chien, berger allemand, 8 mois.

Commémoratifs :

Cet animal présente des myoclonies au niveau des deux membres antérieurs. Une paralysie des postérieurs et des myoclonies des crotaphytes.

Diagnostic :

Méningo-encéphalo-myélite due à la M. J. A.

Traitement :

Le 4 janvier 46 : on injecte 3 ctg. de Bévitine et 2 gr. d'uroformine.

Le 6 : état échangé, même traitement.

Le 7 : baisse de la température qui était normale. Perte de l'appétit. Même traitement.

Le 8 : l'animal meurt.

Autopsie :

Cavité thoracique : poumon et cœur, R. A. S.

Cavité abdominale : intestin, infestation parasitaire.

Système nerveux : aucune lésion macroscopique.

OBSERVATION N° XIV

Chien, Setter Irlandais, 6 mois.

Commémoratifs :

Ce chien a fait il y a un mois la forme digestive de la maladie de CARRÉ. Depuis une semaine, alors que l'animal était complètement rétabli, des myoclonies ont apparu aux membres antérieurs.

Diagnostic :

Myoclonies dues à la M. J. A.

Traitement :

Le 17 janvier 47 : 3 ctg. de Bévitine et 2 gr. d'uroformine sont injectés.

Le 18 : état stationnaire, même traitement.

Le 19 : les myoclonies augmentent d'intensité. Même traitement.

Le 21 : L'animal est abandonné. Aucun traitement.

Le 22 : le propriétaire reprend son animal considéré comme incurable.

RÉSULTATS

Il est important de souligner que les injections intra-veineuse de vitamine B1 et d'uroforminne n'ont pas déterminé d'accidents. Cette constatation s'accorde avec l'innocuité reconnue des deux médicaments.

Sous réserve d'injections correctes, on n'observe pas d'incidents locaux. Rarement on note de la sensibilité le long du trajet veineux.

De même la tolérance générale est remarquable, nous avons seulement relevé chez un de nos malades (Obs. VII) un état de choc qui a disparu sans laisser de suite.

Nous plaçant sur le terrain purement thérapeutique, nous voyons qu'en regard des guérisons dont quelques-unes sont spectaculaires, d'améliorations, existent néanmoins bien des observations où le traitement n'aboutit qu'à un échec.

Les observations II, IV, V, VI, VII, nous montrent la très heureuse influence apportée par les injections de la vitamine B1 et d'uroformine. Il s'agit dans chacune de forme médullaire de la maladie. Chacun de nos malades était atteint, soit de parésie, soit de paralysie du train postérieur. Nous tenons à signaler un échec total dans les observations III et XI, l'intervention était dans ces cas trop tardive (8 jours et 1 mois). Les formes associées (Obs. IX, XII, XIII) n'ont subi aucune influence favorable. Il est, d'autre part, un point important à souligner, c'est le caractère réfractaire des myoclonies au traitement (Obs. I et XIV, également X, XII, XIII). Le résultat thérapeutique est négatif dans les méningo-encéphalites (Obs. VIII, X).

A l'appui de ces faits, nous pouvons faire valoir la valeur pratique de l'association médicamenteuse vitamine B1-uroformine, il semble qu'on puisse, de ces résultats, dégager les indications suivantes :

a) La précocité de l'intervention s'impose ;

b) La parésie et la paralysie du train postérieur paraissent seuls subir les bons effets du traitement. On peut compter dans la majorité des cas sur la guérison ou tout au moins sur une grande amélioration. C'est là, à notre avis, les seuls cas où l'on devra intervenir ;

c) Dans tous les autres cas, le traitement est fort aléatoire, les résultats sont incomplets ou négatifs. On ne peut guère espérer avoir des améliorations dans les myoclonies. Les méningo-encéphalites, les formes associées ne subissent aucun effet favorable.

CONCLUSIONS

Nous avons pensé qu'il n'était pas sans intérêt d'attirer l'attention sur un terrain sans cesse labouré pour souligner la grande fréquence avec laquelle la maladie de CARRÉ affecte le systeme nerveux. La diversité et la gravité des tableaux cliniques ont une importance non seulement doctrinale mais encore pratique, car chaque forme nerveuse a sa sanction thérapeutique.

L'application à la clinique de la vitamine B1 et de l'uroformine nous a montré ce qu'on pouvait attendre de ces deux médicaments. Il est évident que nous ne saurions donner à ces quelques observations une valeur statistique, ni en déduire un enseignement thérapeutique formel pour la conduite à tenir à l'égard des formes nerveuses de la maladie du jeune âge. Il semble toutefois que l'on peut retenir que l'association vitamine B1-hexaméthylène-titramine a paru agir avec une efficacité certaine dans les parésies et les paralysies récentes du train postérieur. C'est dans ces cas seulement qu'il faudra dans le domaine pratique demander une aide thérapeutique efficace.

Il fallait donc, « si séduisants que puissent être les travaux expérimentaux qui sont à la base de telles applications, si impressionnants que soient les résultats apportés par certaines publications..., se garder de tout emballement prématuré et attendre avant de conclure que ces déductions hardies soient passées au crible du hon sens des cliniciens ». (MERKLEN).

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire, rapporteur,*

E. DARRASPEN.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,*

P. PONS.

Vu : *Le Président de la Thèse,*

Dr MERIEL.

Vu : *Le Doyen,*

CALVET.

Vu et permis d'imprimer n° 1232

Toulouse, le 5 Décembre 1947.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN.

Bibliographie

BOULANGER. — Physiologie normale et pathologique, tome XII.

Bruno MINZ. — Presse médicale, 28 septembre 1938.

CADEAC. — Pathologie interne. Système nerveux.

CHARTON. — Recueil de médecine vétérinaire, avril 1942.

CHAUCHARD. — Comptes rendus de la Société de Biologie. Séance du 8-2-41.

CHAUCHARD. — Comptes rendus de la Société de Biologie. Séance du 28-6-41.

DACHEUX. — Thèse Alfort 1930.

DARRASPEN. — Cours magistral des maladies contagieuses. Maladie de Carré.

DASQUE. — Thèse, Toulouse 1927.

DOMANSKY. — Wiadomosci Weter, N° 216, 1938. Analysé dans les Cahiers de Médecine Vétérinaire.

FIESSINGER. — Les déficiences vitaminiques et hormonales.

LE FEVRE DE AURIC et MILLET. — Comptes rendus de la Société de Biologie 1927.

LEMOINE. — Thèse, Toulouse 1929.

LIEGEOIS. — Traité de pathologie médicale des animaux domestiques.

LEVADITI, LEPINE et VERGE. — Les ultra-virus des maladies animales.

MONCEAUX. — Vitamines et hormones.

PANISSET. — Traité des maladies infectieuses des animaux domestiques.

PANISSET et VERGE. — Bulletin de la Société Centrale de Médecine Vétérinaire, 1932.

ROBIN et VECCHIU. — Comptes rendus de la Société de Biologie. 1926.

SCHAUNERT et PETZOLD. — Tierernarhung 1937. Analyse in The Veterinary Record.

SCHLOTTHAUER. — Some common nervous ailments in dogs. Veterinary Medecine April 1947.

SCHOMBERG. — Thèse de doctorat en médecine, Paris 1939.

SCICLOUNOFF. — Comptes rendus de la Société de Biologie. 1939.

SCICLOUNOFF et SEYLAN. — Thérapeutique par la vitamine B1. Paris Médical 1939.

VANPORINGHE. — Thèse, Lyon 1931.

VU-NGOC-TAN. — Thèse, Toulouse 1942.

TABLE DES MATIÈRES

I. — *INTRODUCTION*. 7

II. — PREMIERE PARTIE.

QUELQUES CONSIDERATIONS SUR LA MALADIE DE CARRE.. 9

A) *Etio-Pathogénie*. 10
1. — Le germe. 10
2. — Matières virulentes. 11
3. — Résistance du virus. 12
4. — Modes de la contagion. 12

B) *Symptomatologie*. 13
1. — La méningo-encéphalite aiguë.. 13
2. — La cérébellite. 14
3. — Les méningo-myélites. 14
4. — Les myoclonies. 15
5. — La paralysie générale progressive. 15
6. — Troubles trophiques. 16

C) *Lésions*. 16

D) *Diagnostic*.. 18

E) *Pronostic*.. 19

III. — DEUXIEME PARTIE.

A. — CHAPITRE PREMIER : **LA VITAMINE B1**..... 20

1. — Nature de la vitamine. 20
2. — Propriétés physiques. 21
3. — Propriétés chimiques. 21
4. — Dosage de la vitamine.. 22
5. — Répartition de la vitamine. 23
6. — Les données de l'expérimentation.. 23
7. — Indications thérapeutiques. 26
8. — Voie d'administration. 26

B. — CHAPITRE DEUXIEME : **L'HEXAMETHELYNE-TETRAMINE**. 28

1. — Propriétés physiques. 28
2. — Propriétés chimiques. 28
3. — Propriétés pharmacodynamiques. 29
4. — Voie d'administration. 31
5. — Toxicologie.. 31

C. — CHAPITRE TROISIEME : **L'ASSOCIATION VITAMINE B1-HEXAMETHYLENE-TETRAMINE**.. 32

IV. — OBSERVATIONS. 33

V. — CONCLUSIONS. 44

VI. — BIBLIOGRAPHIE. 46